

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ПУЛИРОВАННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ТЯЖЕЛЫМИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ,
ОСЛОЖНЕННЫМИ ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-
СИНДРОМОМ**

А. Е. Гончаров¹, С. Е. Алексейчик², Е. Г. Рында¹, Н. Г. Антонец¹, Ю. Ю. Панкратова²

¹Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Введение. Сложность в диагностике COVID-19 связана с неоднородностью клинических проявлений, а лечение затрудняется тем, что течение болезни варьирует от бессимптомного до тяжелой вирусной пневмонии, с цитокиновым штормом, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Определенные надежды в лечении COVID-19 и ОРДС в настоящее время возлагаются на применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК), благодаря их способностям оказывать влияние на иммунную систему и активировать регенерацию поврежденных тканей.

Цель исследования. Повышение клинической эффективности существующих методов лечения пациентов с тяжелыми внебольничными пневмониями, осложненными ОРДС, с помощью клеточной терапии пулированных МСК.

Материал и методы. Объектом исследования были пациенты с диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии (U07.1 по МКБ-10), тяжелое течение, острый респираторный синдром (U04) (группа исследования (n=14) и группа сравнения (n=18)). Клинико-лабораторные исследования проводились рутинными методами с помощью коммерческих тест-систем.

Результаты. Показана хорошая переносимость и безопасность метода лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19, осложненной ОРДС, с применением биомедицинского клеточного продукта на основе пулированных МСК обонятельной выстилки. 57% пациентов, которым проводилось введение пулированных МСК, не нуждались в переводе на ИВЛ в ближайшие 7 дней. В группе исследования выжили 43% пациентов (6 из 14), что выше, чем в группе сравнения (5,6%, 1 из 18) ($z=2,07$; $p=0,038$). Выявлена корреляционная связь между уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и исходом тяжелой формы коронавирусной инфекции, установлены критерии отбора пациентов для проведения клеточной терапии по уровню повышения ЛДГ не более чем в 1,85 раза. Назначение пулированных МСК при уровне ЛДГ более 519,8 Е/л малоэффективно.

Ключевые слова: стволовые клетки, COVID-19, пулированные мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия, проточная цитометрия

Для цитирования: Клиническая эффективность применения пулированных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки для лечения пациентов с тяжелыми внебольничными пневмониями, осложненными острым респираторным дистресс-синдромом / А. Е. Гончаров, С. Е. Алексейчик, Е. Г. Рында, Н. Г. Антонец, Ю. Ю. Панкратова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 5. С. 466-476. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-5-466-476>

Введение

Новый оболочечный одноцепочечный (+) РНК-вирус – SARS-CoV-2 – впервые выявлен в 2019 г. в Ухане (Китай). В марте 2019 г. из-за быстрого глобального распространения SARS-CoV-2 и тысячи смертей, вызванных коронавирусной болезнью (COVID-19), Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19.

Передача SARS-CoV-2 происходит воздушно-капельным и аэрозольным путем, средний инкубационный период составляет 4-5 дней до появления симптомов [1]. Проникновение в клетку человека SARS-CoV-2 осуществляется в основном через рецептор ангиотензинпревращающего фермента (ACE)-2, который экспрессируется на разных клетках организма человека, но основная мишень – эпителиальные клетки дыхательных путей человека [2]. Иммунная ди-

срегуляция, являющаяся следствием синдрома активации макрофагов, – одна из наиболее актуальных патогенетических концепций COVID-19 [3]. Активация В- и Т-клеток, высвобождение тучными клетками гистамина и других медиаторов воспаления приводит к дальнейшему повышению уровня провоспалительных цитокинов и инициации цитокинового шторма, что обуславливает появление множества клинических симптомов, которые затрагивают разные органы и системы [4-5]. Комплексное исследование состояния системы иммунитета у пациентов с коронавирусной пневмонией, проведенное нами в 2020 г., позволило сделать вывод, что течение COVID-19 характеризуется гиперактивацией миелоидных иммунных клеток одновременно с анергией и истощением Т-клеточного звена иммунной системы [6].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать COVID-19 в качестве заболевания, ассоциированного с избыточным иммунным ответом [4-6].

Сложность в диагностике COVID-19 связана с неоднородностью клинических проявлений, а лечение затрудняется тем, что течение болезни варьирует от бессимптомного до тяжелой вирусной пневмонии с цитокиновым штормом, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [7].

В настоящий момент, несмотря на количество проводимых исследований, универсальное и высокоэффективное лечение COVID-19 все еще не разработано, а существующие клинические протоколы сводятся в основном к лечению симптомов и дополнительной оксигенотерапии. Для устранения иммунной дисфункции, вызванной COVID-19, используются глюкокортикоиды, блокаторы интерлейкина (IL)-1 и -6, ингибиторы янус-киназы [8-12].

Определенные надежды в лечении COVID-19 и ОРДС в настоящее время возлагаются на методы клеточной терапии. Наибольшее количество исследований в последние 15 лет посвящено оптимизации протоколов получения, исследования иммуномодулирующих свойств, а также изучению перспектив использования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в регенеративной медицине и лечении ряда заболеваний. МСК – это стромальные негематопоезические прогениторные клетки. Мультипотентность, способность к самоподдержанию, а также способность клеток ускользать от иммунного ответа позволили использовать МСК как в регенеративной медицине, так и в лечении аутоиммунных заболеваний [13]. Для последних немаловажную роль играет еще одно свойство МСК, доказанное экспериментально *in vitro* и *in vivo* – иммуномодулирующий эффект в отношении практически всех типов иммунокомпетентных клеток: Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, моноцитов и макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов [14-15]. Клеточная иммунотерапия с применением МСК в настоящее время широко используется на практике. Благодаря своим способностям оказывать влияние на иммунную систему и активировать регенерацию поврежденных тканей, МСК могут рассматриваться для лечения ОРДС при COVID-19. Ранее эффективность МСК против вирусных инфекций была показана для терапии вирусов гриппа [16-18].

В последнее время появляется все больше данных о том, что объединение (пулирование) нескольких культур аллогенных МСК приводит к усилению иммуномодулирующей активности клеток и стабилизации процесса наращивания необходимой биомассы [19-21]. Использование в одной дозе биомедицинского клеточного продукта (БМКП) МСК от разных доноров позволяет нивелировать индивидуальные различия в биологической активности клеток и способствует лучшей стандартизации биопрепарата. Ранее нами показано, что МСК обонятельной выстил-

ки (ОВ) проявляют широкий спектр иммуномодулирующей активности. Установлено, что аутологичные МСК ОВ эффективны в лечении хронических стенозов трахеи и гортани [22-24], а аллогенные пулированные МСК ОВ с успехом использованы в лечении системной красной волчанки с люпус-нефритом [25].

Таким образом, клеточная терапия COVID-19 и ОРДС с применением пулированных культур аллогенных МСК – многообещающее средство для лечения пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Цель исследования – повышение клинической эффективности существующих методов лечения пациентов с тяжелыми внебольничными пневмониями, осложненными ОРДС, с помощью клеточной терапии пулированными МСК.

Материал и методы

Объекты исследования. Объектом исследования были пациенты с диагнозом COVID-19-ассоциированной пневмонии (U07.1 по МКБ-10), тяжелое течение, острый респираторный синдром (U04). Сформирована группа исследования (n=14) и группа сравнения (n=18).

Клинико-лабораторные исследования. Взятие венозной крови у пациентов группы исследования осуществлялось на базе УЗ «10-я городская клиническая больница» в пробирки с гепарином до и после инфузии БМКП на основе пулированных мезенхимальных стволовых клеток (пулМСК). Клинико-лабораторные исследования пациентов проводились рутинными методами с помощью коммерческих тест-систем.

Производство и контроль качества БМКП. Для производства БМКП в качестве тканевого источника МСК выбрана слизистая оболочка носовой полости – обонятельная выстилка. ОВ – легкодоступный источник биоматериала, поскольку взятие исходного биоптата слизистой осуществляется под местной анестезией в течение максимум 5 минут, хорошо переносится пациентами.

Для производства БМКП был проведен забор биоптатов ОВ у 7 здоровых доноров (3 женщины 23-35 лет, 4 мужчины 26-30 лет) для дальнейшего использования полученных клеток в научно-практических целях. Донорами было подписано информированное согласие на взятие ткани ОВ и ее использование для производства БМКП. Первичные культуры МСК ОВ получали методом эксплантов, затем выполняли пулирование клеток от разных доноров и накапливали их биомассу для терапевтического применения. Осуществляли контроль качества БМКП – «Клетки мезенхимальные стволовые пулированные» (ТУ ВУ 100217351.017-2022, регистрационное удостоверение № БМКП-7.112672) на соответствие следующим критериям: 1) морфология клеток – фибробластоподобная, 2) подлинность – экспрессия клетками CD90 и CD105 >90%, экспрессия клетками CD31 и CD45 <3%; 3) жизнеспособность клеток – >90%; 4) микробиологическая чистота – отсутствие контаминации аэробными и анаэробными бактериями,

в том числе микоплазмами, дрожжеподобными грибами, герпесвирусами ВПГ 1 и 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГ-6 (рис. 1).

Алгоритм применения клеточной терапии. В день проведения инфузии пулМСК проводили осмотр пациента с измерением перечня клинических показателей: артериального давления, пульса, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры, сатурации кислорода. Уточняли наличие и характер имеющихся жалоб. Пациенту выполняли следующие лабораторные исследования: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, глюкоза, холестерин, билирубин общий, альбумин, креатинин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, Д-димеры, прокальцитонин, С-реактивный белок, калий, натрий, кальций, хлор), коагулограмму, кислотно-щелочной анализ артериальной крови (КЩС).

Для исключения аллергических реакций перед внутривенным введением БМКП пациенту проводили кожную пробу: в верхнюю треть предплечья вводили 0,1 мл суспензии пулМСК. После проведения пробы уточнялось самочувствие пациента, появление новых жалоб. Повторяли измерение перечисленных выше клинических показателей, наблюдали за состоянием кожных покровов и видимых слизистых с целью исключения аллергических реакций немедленного типа.

При отсутствии побочных реакций пациенту однократно внутривенно капельно вводили БМКП – пулМСК, суспендированные в 100 мл физиологического раствора, средняя продолжительность инфузии – 60 минут. Доза клеток составляла 1 млн клеток/кг массы тела пациента. Пациент постоянно находился под наблюдением медицинского персонала. В начале инфузии, через пять минут, каждые полчаса во время проведения инфузии и далее каждые три часа до отхода пациента ко сну врачом-исследова-

телем проводилась оценка клинических показателей. Уточнялось появление новых жалоб. На следующее утро пациент осматривался врачом-исследователем, выполняли общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму.

Окончательная оценка состояния пациента, контроль лабораторных показателей осуществлялись через 7-10 дней после применения БМКП.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica, версия 12 (StatSoft, США), StatPlus, версия 4.9 (AnalystSoft, США) и MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни, зависимых – W-критерий Уилкоксона. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками в основной группе и группе сравнения оценивали при помощи критерия χ^2 , критерия z. Использовали корреляционный анализ Спирмена (rs), ROC-анализ. Для сравнения двух зависимых выборок использовали W-критерий Уилкоксона. В качестве критерия статистической значимости различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в клиническое испытание. На базе УЗ «10-я городская клиническая больница» были сформированы две группы пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19, тяжелая форма (В34.2 по МКБ-10) с поражением нижних дыхательных путей, подтвержденным методами лучевой диагностики (рентгенография, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки). У пациентов наблюдались признаки дыхательной недостаточности (жалобы на одышку, частота дыхательных движений более 22 в минуту, $SpO_2 < 93\%$, индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2))

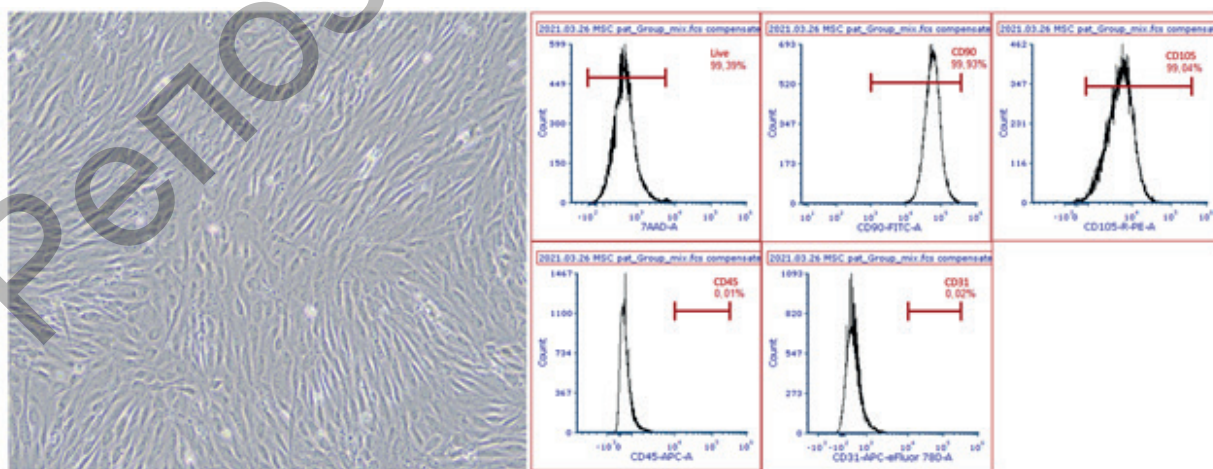


Рисунок 1. – Морфология, жизнеспособность и фенотип культур МСК (представлено типичное изображение монослоя клеток МСК и гистограммы флуоресценции зондов и маркеров для контроля качества клеток). $\times 10$
Figure 1. – Morphology, viability and phenotype of MSC cultures (a typical image of a monolayer of MSC cells and a fluorescence histogram of probes and markers for cell quality control is shown). $\times 10$

<300 мм рт. ст.), снижение уровня сознания, прогрессирующие изменения в легких (по данным КТ и рентгенографии).

Группу исследования составили 14 пациентов, из них 7 мужчин и 7 женщин, средний возраст 65,5 (59-69) года. Решение о введении пулМСК принималось консилиумом в связи с отсутствием эффекта от терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и тоцилизумабом или при противопоказаниях к его применению при наличии: интерстициальной пневмонии с тяжелой дыхательной недостаточностью; быстрого угнетения дыхательной функции, которое требует неинвазивной или инвазивной вентиляции легких; повышенного уровня IL-6 или Д-димеров, или быстрого повышения уровня С-реак-

тивного протеина (CRP) (увеличение в течение суток в три-четыре раза по сравнению с исходным уровнем), резкого подъема температуры с признаками нарастания дыхательной недостаточности после мнимого улучшения (снижение температуры в течение нескольких дней после фебрильной лихорадки). При этом введение пулМСК осуществлялось в разные сроки от начала заболевания.

В таблице 1 представлена информация о включенных в испытание пациентах группы исследования, которым на фоне стандартного медикаментозного лечения проведена клеточная терапия, а также информация о частоте инфузий и дозах вводимого им БМКП. Приводится диагноз на момент поступления в отделение реанимации.

Таблица 1. – Характеристика пациентов группы исследования
Table 1. – Characteristics of patients in the study group

ID	Пол, возраст	Клинический диагноз (до проведения клеточной терапии)	Лечение	Доза БМКП, млн. кл.
COV-01И	жен., 74	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ДН 2. Сопутств.: ИБС: АКС. Н2А. АГ1 риск 4. СД 2	ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб	1 – 100,0 2 – 100,0
COV-02И	муж., 45	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ДН 2	ГКС, ГКС (дексаметазон)	1 – 100,0
COV-03И	муж., 67	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ДН 2. АГ 2, риск 3	ГКС, тоцилизумаб	1 – 100,0
COV-04И	муж., 61	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ДН 2. АГ 2, риск 4. СД 2	ГКС	1 – 100,0
COV-05И	муж., 66	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ДН 2. Сопутств.: ИБС: АКС. Н2А. АГ 2, риск 4. СД 2	ГКС, тоцилизумаб	1 – 100,0 2 – 70,0
COV-06И	муж., 70	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ДН 2. Сопутств.: ИБС: АКС. Н2А. АГ 2 риск 4	ГКС, пульс-терапия	1 – 85,0
COV-07И	жен., 69	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ДН 2. Гипертермический синдром. Сопутств.: ИБС: АКС. Н2А. АГ 2, риск 3. Последствия ОНМК	ГКС (преднизолон), тоцилизумаб	1 – 90,0
COV-08И	жен., 60	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ХОБЛ, обострение. ДН 2. Сопутств.: очаговое образование печени	ГКС, пульс-терапия	1 – 50,0 2 – 80,0
COV-09И	жен., 59	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ДН 2.	ГКС	1 – 80,0
COV-10И	жен., 65	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ДН 2. Сопутств.: ИБС: АКС. Н2А	ГКС, тоцилизумаб	1 – 90,0
COV-11И	муж., 35	COVID-19, ВДПП вирусассоц. Сопутств.: ДН 2, ожирение 3 ст., СД впервые выявленный	ГКС, тоцилизумаб	1 – 100,0 2 – 100,0
COV-12И	муж., 43	COVID-19, ВДПП вирусассоц. Сопутств.: ДН 2, ожирение 3 ст. АГ	ГКС, тоцилизумаб	1 – 90,0
COV-13И	жен., 73	COVID-19, ВДПП вирусассоц. НИВЛ. ДН 3. АГ 2 риск 3. Сопутств.: ИБС: АКС, АТА. Н1 АГ 2 риск 3. Послеоперационный гипотиреоз	ГКС, тоцилизумаб	1 – 90,0
COV-14И	жен., 68	COVID-19, ВДПП вирусассоц. НИВЛ. ДН 3. АГ 2 риск 3. Сопутств.: ИБС: АКС, АТА. Н1 АГ 2 риск 3	ГКС, тоцилизумаб	1 – 80,0

Примечание – ВДПП – внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония; ДН – дыхательная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКС – артроз акромиально-ключичного сустава; Н2А – 2-я стадия хронической сердечной недостаточности; АГ – артериальная гипертензия; СД 2 – сахарный диабет 2-го типа; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; АКС – атеросклеротический кардиосклероз; АТА – атеросклероз коронарных артерий; ГКС – гидроксиклорохин

В группу сравнения были включены 18 пациентов с COVID-19. В таблице 2 представлена информация о пациентах группы сравнения, которые получали только стандартную медикаментозную терапию (диагноз приводится на момент окончания лечения в стационаре). Средний возраст пациентов составил 59,5 (52-67) года.

Пациенты группы сравнения и группы исследования были сопоставимы по полу ($\chi^2 = 0,127$; $p > 0,05$), возрасту ($T = 239,5$; $z = 0,304$; $p > 0,05$).

Анализ безопасности, переносимости и эффективности применения клеточной терапии. Анализ клинического наблюдения за пациентами с тяжелой формой COVID-19, осложненной ОРДС, в совокупности с результатами и изучением лабораторных показателей до начала терапии, во время их проведения и после окончания, указывает на хорошую переносимость (отсутствие постинъекционных реакций или побочных явлений, которые могли быть ассоциированы

Таблица 2. – Характеристика пациентов группы сравнения

Table 2. – Characteristics of patients in the comparison groups

ID	Пол, возраст	Диагноз	Лечение
COV-01C	муж., 43	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС. Н2А. АГ 2 риск 4	ГКС (дексаметазон)
COV-02C	муж., 72	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС. Н2А. АГ 2 риск 4	ГКХ, ГКС (дексаметазон)
COV-03C	муж., 53	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС. Н2А. АГ 2 риск 4. Ожирение 2	ГКС (дексаметазон)
COV-04C	жен., 66	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС. Фибрилляция предсердий. Н2А. АГ 2 риск 4	ГКС (дексаметазон)
COV-05C	жен., 60	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС в соч. с тиреоидной и диабетической миокардиодистрофией. Экстрасистолия. Н2А. АГ 2 риск 4. СД 2	ГКХ, ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб
COV-06C	муж., 41	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: Ожирение 3 ст. СД 2	ГКХ, ГКС (солу-медрол пульс-терапия)
COV-07C	жен., 70	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС в Н2А. Энцефалопатия. АГ 2 риск 4. СД 2	ГКХ, ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб
COV-08C	жен., 67	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС в Н2А. Энцефалопатия. АГ 2 риск 4. СД 2	ГКС (дексаметазон)
COV-09C	жен., 54	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: Ожирение 3. ИБС: АКС Н2А. Энцефалопатия. АГ 2 риск 4. СД 2	ГКХ, ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб
COV-10C	муж., 52	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: Ожирение 2. ИБС: АКС Н2А. АГ 2 риск 3	ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб
COV-11C	жен., 59	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС Н2А. АГ 2 риск 4	ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб
COV-12C	муж., 51	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС Н2А. АГ 2 риск 4. СД 2. Избыточная масса тела	ГКХ, ГКС (дексаметазон, пульс-терапия метилпреднизлон), тоцилизумаб
COV-13C	муж., 52	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: ПИК и АКС, ЧКВ 2017 Н2А. АГ 2 риск 4. СД 2. Ожирение 3	ГКХ, ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб
COV-14C	муж., 70	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС Н2А. АГ 2 риск 4	ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб
COV-15C	жен., 66	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС Н2А. АГ 2 риск 4. СД 2	ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб
COV-16C	муж., 56	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС Н2А. АГ 2 риск 4. СД 2	ГКС (дексаметазон, пульс-терапия метилпреднизлон), тоцилизумаб
COV-17C	жен., 69	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС Н2А. АГ 3 риск 4. Ожирение 2. СД 2	ГКС (дексаметазон, пульс-терапия медролом), тоцилизумаб
COV-18C	жен., 63	COVID-19, ВДПП вирусассоц. ОРДС. ОДН 3. Сопутств.: ИБС: АКС Н2А. АГ 3 риск 4	ГКС (дексаметазон), тоцилизумаб

Примечание – ВДПП – внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ОДН 3 – острая дыхательная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКС – артроз акромиально-ключичного сустава; Н2А – 2 стадия хронической сердечной недостаточности; АГ – артериальная гипертензия; СД тип 2 – сахарный диабет 2 типа; АКС – атеросклеротический кардиосклероз; ГКХ – гидроксихлорохин

с применением клеточной терапии) и безопасность метода лечения с применением БМКП на основе пулМСК ОВ. У 13 пациентов отмечался положительный краткосрочный эффект от введения БМКП, который выражался как в результатах лабораторно-инструментальных исследований ($n=12$), снижении FiO_2 на 10% у одного пациента ($n=1$), улучшении оксигенации ($n=1$), так и в положительных субъективных ощущениях пациентов. У одного пациента положительный эффект не был получен в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью и наличием тяжелой сопутствующей патологии, которая и привела к летальному исходу.

В результате оценки клинической эффективности метода клеточной терапии у 13 пациентов отмечался положительный краткосрочный эффект от введения БМКП, который выражался в положительной динамике лабораторно-инструментальных исследований, снижении FiO_2 , улучшении оксигенации, субъективных ощущениях пациентов через 30-60 минут – 1-2 дня после введения пулМСК («прояснение в голове»). Показано, что 57% пациентов, которым проводилось введение пулМСК, не нуждались в переводе на ИВЛ в ближайшие 7 дней. В связи с су-

щественным улучшением самочувствия четверо пациентов настаивали на повторном введении пулМСК.

Исследование динамики лабораторных показателей через 7-10 дней после введения пулМСК выявило статистически значимый рост лейкоцитов ($n=14$; $H=18$; $z=2,165$; $p=0,03$) и тромбоцитов ($n=14$; $H=13$; $z=2,27$; $p=0,023$), что, вероятно, связано с применением ГКС или присоединением вторичной инфекции. В КЩС отмечался рост парциального давления кислорода (PO_2) ($n=10$; $H=3$; $z=2,5$; $p=0,013$) и сатурации кислорода ($n=10$; $H=6$; $z=2,19$; $p=0,03$). Краткосрочность положительного эффекта после введения БМКП пулМСК и дальнейшее наступление летального исхода у 8 пациентов было связано с поздним введением МСК и наличием сопутствующих патологических процессов.

Таким образом, при оценке долгосрочных результатов установлено, что в группе исследования выжили 6 (43%) пациентов, что статистически значимо выше, чем в группе сравнения (выжил 1 человек из 18) ($z=2,07$; $p=0,038$). В таблице 3 представлена сводная информация о переносимости и эффективности проведенного лечения.

Таблица 3. – Переносимость и эффективность применения пулМСК
Table 3. – Tolerability and efficiency of the use of pooled MSCs

ID	Переносимость	Эффективность	Примечания
COV-01И	Побочные реакции отсутствовали.	Положительная динамика по субъективным ощущениям пациентки и по результатам ЛИИ.	Двукратное введение БМКП. Выписана в удовлетворительном состоянии.
COV-02И	Побочные реакции отсутствовали.	Положительный краткосрочный эффект в процессе лечения (небольшая положительная динамика по субъективным ощущениям пациентки и результатам ЛИИ).	Умерла на 58 сутки после введения БМКП. Эффект был кратковременным в связи с наличием тяжелой сопутствующей патологии, которая и привела к осложнениям и летальному исходу.
COV-03И	Побочные реакции отсутствовали.	Эффективность в процессе лечения (положительная динамика по субъективным ощущениям пациентки и результатам ЛИИ).	Выписана на амбулаторный этап лечения через 31 день после введения БМКП.
COV-04И	Побочные реакции отсутствовали.	Эффективность в процессе лечения (положительная динамика по субъективным ощущениям пациента и результатам ЛИИ).	Выписан через 11 дней после введения БМКП. Назначение пулМСК в более ранний период от начала заболевания (на 5 сутки от поступления в стационар) не потребовало в дальнейшем применение тоцилиумаба.
COV-05И	Побочные реакции отсутствовали.	Эффективность в процессе лечения (положительная динамика по субъективным ощущениям пациентки и результатам ЛИИ).	Выписан через 14 дней после применения БМКП. Назначение пулМСК в более ранний период от начала заболевания (на 9 сутки от поступления в стационар) не потребовало в дальнейшем применение тоцилиумаба.
COV-06И	Побочные реакции отсутствовали.	Эффективность в процессе лечения (положительная динамика по субъективным ощущениям пациента и результатам ЛИИ).	Выписан на амбулаторный этап лечения через 44 дня после применения БМКП.
COV-07И	Побочные реакции отсутствовали.	Положительный эффект не был получен в связи с тяжелой ДН и наличием тяжелой сопутствующей патологии, которая и привела к летальному исходу.	Умерла через 12 дней после введения БМКП.
COV-08И	Побочные реакции отсутствовали.	Кратковременная положительная динамика по субъективным ощущениям пациента и результатам ЛИИ	Умерла через 9 дней после введения БМКП
COV-09И	Побочные реакции отсутствовали.	Небольшая кратковременная эффективность в процессе лечения (снижение FiO_2 на 10%).	Умер через 7 дней после введения БМКП. Отсутствие эффекта в связи с поздним назначением, наличием тяжелой сопутствующей патологии и тяжелым ОРДС

Продолжение таблицы 3

COV-10И	Побочные реакции отсутствовали	Небольшая эффективность в процессе лечения (кратковременное улучшение оксигенации, стабилизация состояния в течение недели)	Умер на 12 сутки после введения БМКП. Кратковременность эффекта связана с наличием тяжелой прогрессирующей сопутствующей патологии
COV-11И	Побочные реакции отсутствовали	Небольшая краткосрочная эффективность в процессе лечения (кратковременная стабилизация состояния)	Умерла через 15 дней после введения БМКП. Недостаточная эффективность связана с наличием тяжелого ОРДС и прогрессирующей сопутствующей патологии
COV-12И	Побочные реакции отсутствовали	Небольшая краткосрочная эффективность (незначительное кратковременное улучшения оксигенации и стабилизации состояния)	Умерла через 7 дней после введения БМКП. Недостаточная эффективность связана с наличием тяжелого ОРДС и прогрессирующей сопутствующей патологии
COV-13И	Побочные реакции отсутствовали	Небольшая краткосрочная эффективность в процессе лечения (кратковременная стабилизация состояния)	Умер через 12 дней после применения БМКП
COV-14И	Побочные реакции отсутствовали	Положительная динамика по субъективным ощущениям пациента и по результатам ЛИИ	Выписан на амбулаторный этап лечения через 29 дней после введения БМКП

Примечание – ЛИИ – лабораторно-инструментальные исследования; ДН – дыхательная недостаточность

Анализ факторов, влияющих на выживаемость пациентов группы исследования. Проведен анализ факторов, которые могли влиять на выживаемость пациентов. Установлено, что сроки введения пулМСК от начала заболевания не оказывали влияния на исход ($n=14$; $rs=0,106$; $t=0,35$; $p>0,05$). По нашему мнению, лечение пулМСК было более эффективным у пациентов при начальных проявлениях ОРДС.

Выявлена корреляционная связь между уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и исходом тяжелой формы коронавирусной инфекции ($n=9$; $rs=0,72$; $t=2,8$; $p=0,027$). После проведения терапии с применением пулМСК корреляционная связь между уровнем ЛДГ и исходом сохранялась ($n=11$; $rs=0,71$; $t=3,03$; $p=0,014$). При проведении ROC-анализа выявилось, что площадь под кривой ЛДГ составила 0,958 (95%ДИ 0,652-1), чувствительность ЛДГ в прогнозировании летального исхода – 87,5%, специфичность – 100% с точкой отсечения более 519,8 Е/л (рис. 2).

Таким образом, установлена целесообразность проведения клеточной терапии с критерием отбора пациентов по уровню повышения ЛДГ не более чем в 1,85 раза (как независимого предиктора неблагоприятного исхода). Предполагается, что уровень повышения ЛДГ более 519,8 Е/л может свидетельствовать о запуске малообратимых процессов в организме (в органах дыхания, сердечно-сосудистой системе и т. д.), угрозе выхода на полиорганную недостаточность, что резко снижает потенциал применения МСК. В связи с вышесказанным при продолжении исследований целесообразно проводить введение пулМСК в инфекционных отделениях – до появления показаний для перевода в ОАиР.

Выводы

Анализ клинического наблюдения за пациентами с тяжелой формой COVID-19, осложнен-

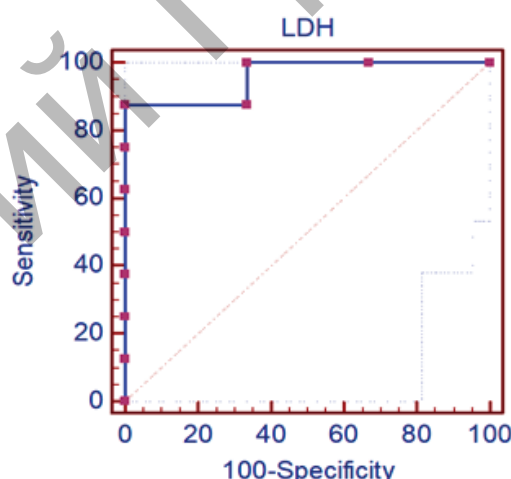


Рисунок 2. – ROC-кривая, характеризующая чувствительность и специфичность ЛДГ в прогнозировании неблагоприятного исхода

Figure 2. – ROC-curve characterizing the sensitivity and specificity of LDH in predicting an unfavorable outcome

ной ОРДС, в совокупности с результатами динамического лабораторного обследования указывает на хорошую переносимость и безопасность метода лечения с применением БМКП на основе пулМСК ОВ.

Клиническая эффективность клеточной терапии выражалась в том, что 57% пациентов, которым проводилось введение пулМСК, не нуждались в переводе на ИВЛ в ближайшие 7 дней. При оценке долгосрочных результатов установлено, что в группе исследования выжили 43% пациентов (6 из 14), что достоверно выше, чем в группе сравнения (5,6%, 1 из 18) ($z=2,07$; $p=0,038$). Полученные результаты указывают на то, что сроки введения пулМСК от начала заболевания не оказывали влияния на исход болезни ($n=14$; $rs=0,106$; $t=0,35$; $p>0,05$), однако примене-

ние пулМСК было более эффективным у пациентов при начальных проявлениях ОРДС.

Выявлена корреляционная связь между уровнем ЛДГ и исходом тяжелой формы коронавирусной инфекции, установлены критерии отбора пациентов для проведения клеточной терапии по уровню повышения ЛДГ не более чем в 1,85 раза. Назначение пулМСК при уровне ЛДГ более 519,8 Е/л малоэффективно.

По результатам исследования подготовлена и утверждена инструкция по применению «Метод лечения внебольничных пневмоний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, с применением биомедицинского клеточного продукта на основе пулированных мезенхимальных ство-

ловых клеток» (авторы – Гончаров А. Е., Антонец Н. Г., Алексейчик С. Е., Панкратова Ю. Ю., Рында Е. Г.; рег. № 083-0721, утв. 22.07.2021).

Таким образом, нами показана безопасность и клиническая эффективность применения пулМСК в лечении тяжелых коронавирусных поражений легких, что позволяет широко внедрить данный метод в организациях здравоохранения. Положительные результаты применения МСК также обосновывают возможность применения клеточной терапии в комплексном лечении поражений нижних дыхательных путей, вызванных другими вирусами, в том числе вирусами гриппа.

Литература

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application / S. A. Lauer [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 172, № 9. – P. 577-582. – doi: 10.7326/M20-0504.
2. Guney, C. Epithelial and Endothelial Expressions of ACE2: SARS-CoV-2 Entry Routes / C. Guney, F. Akar // *J Pharm Pharm Sci.* – 2021. – Vol. 24. – P. 84-93. – doi: 10.18433/jpps31455.
3. Otsuka, R. Macrophage activation syndrome and COVID-19 / R. Otsuka, K. I. Seino // *Inflamm Regen.* – 2020. – Vol. 40. – P. 19. – doi: 10.1186/s41232-020-00131-w.
4. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19 / P. Conti [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2020. – Vol. 34, № 5. – P. 1629-1632. – doi: 10.23812/20-2EDIT.
5. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19 / M. C. Woodruff [et al.] // *Nat Immunol.* – 2020. – Vol. 21, № 12. – P. 1506-1516. – doi: 10.1038/s41590-020-00814-z.
6. Характеристика состояния системы иммунитета у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 / Д. Бобрукевич [и др.] // *Наука и инновации.* – 2022. – № 2(228). – С. 24-35. – doi: 10.29235/1818-9857-2022-2-24-35. – edn: RYOJCZ.
7. Understanding the pathophysiology of typical acute respiratory distress syndrome and severe COVID-19 / L. Ball [et al.] // *Expert Rev Respir Med.* – 2022. – Vol. 16, № 4. – P. 437-446. – doi: 10.1080/17476348.2022.2057300.
8. Inspiratory Effort and Respiratory Mechanics in Patients with Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary fibrosis: A Preliminary Matched Control Study : preprint / R. Tonelli [et al.] // *Pulmonology.* – 2022. – doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.08.004.
9. Cavalli, G. The right place for IL-1 inhibition in COVID-19 / G. Cavalli, L. Dagna // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 223-224. – doi: 10.1016/S2213-2600(21)00035-7.
10. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report / J. M. Michot [et al.] // *Ann Oncol.* – 2020. – Vol. 31, № 7. – P. 961-964. – doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300.
11. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients / K. Duan [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2020. – Vol. 117, № 17. – P. 9490-9496. – doi: 10.1073/pnas.2004168117.
12. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab / A. Gupta [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, № 21. – P. 1941-1950. – doi: 10.1056/NEJMoa2107934.
13. Galipeau, J. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities / J. Galipeau, L. Sensébé // *Cell Stem Cell.* – 2018. – Vol. 22, № 6. – P. 824-833. – doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004.
14. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells / D. Kyurkchiev [et al.] // *World J Stem Cells.* – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 552-570. – doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.552.
15. DeLaRosa, O. Mesenchymal stem cells as therapeutic agents of inflammatory and autoimmune diseases / O. DeLaRosa, W. Dalemans, E. Lombardo // *Curr Opin Biotechnol.* – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 978-983. – doi: 10.1016/j.copbio.2012.05.005.
16. Khatri, M. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model / M. Khatri, L. A. Richardson, T. Meulia // *Stem Cell Res Ther.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 17. – doi: 10.1186/s13287-018-0774-8.
17. Therapeutic Implications of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells in Attenuating Influenza A(H5N1) Virus-Associated Acute Lung Injury / H. Loy [et al.] // *J Infect Dis.* – 2019. – Vol. 219, № 2. – P. 186-196. – doi: 10.1093/infdis/jiy478.
18. Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice / Y. Li [et al.] // *Stem Cell Res Ther.* – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 159. – doi: 10.1186/s13287-016-0395-z.
19. Pooling of Patient-Derived Mesenchymal Stromal Cells Reduces Inter-Individual Confounder-Associated Variation without Negative Impact on Cell Viability, Proliferation and Osteogenic Differentiation / B. Widholz [et al.] // *Cells.* – 2019. – T. 8, № 6. – P. 633-645. – doi: 10.3390/cells8060633.
20. Mesenchymal stromal cells from pooled mononuclear cells of multiple bone marrow donors as rescue therapy in pediatric severe steroid-refractory graft-versus-host disease: a multicenter survey / Z. Kuçi [et al.] // *Haematologica.* – 2016. – Vol. 101, № 8. – P. 985-994. – doi: 10.3324/haematol.2015.140368.
21. Comparison of the immunomodulatory effect of single MSC batches versus pooled MSC products / L. Hejretová [et al.] // *Cell Tissue Bank.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 119-129. – doi: 10.1007/s10561-019-09805-3.
22. Метод накопления биомассы стволовых и прогениторных клеток обонятельного эпителия

- человека в условиях культуры / Н. Г. Антоневиц [и др.] // Достижения медицинской науки : рец. науч.-практ. ежегод. / редкол.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2013. – Вып.: 18. – С. 57-58.
23. Антоневиц, Н. Г. Иммуносупрессивные свойства культивируемых эктомезенхимальных стволовых клеток обонятельного эпителия человека / Н. Г. Антоневиц, А. Е. Гончаров, В. Л. Чекан // Здоровоохранение (Минск). – 2014. – № 10. – С. 14-19. – edn: STXWWP.
 24. Иммунофенотипическая характеристика мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки носовой полости человека / Н. Г. Антоневиц [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2015. – № 1. – С. 42-49. – edn: TKOSBH.
 25. Иммунологическая эффективность пулированных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки оболочки носовой полости при лечении системной красной волчанки / Е. Г. Рында [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 7-18. – doi: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-7-18. – edn: MUNQSD.
- ### References
1. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582. doi: 10.7326/M20-0504.
 2. Guney C, Akar F. Epithelial and Endothelial Expressions of ACE2: SARS-CoV-2 Entry Routes. *J Pharm Pharm Sci.* 2021;24:84-93. doi: 10.18433/jpps31455.
 3. Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen.* 2020;40:19. doi: 10.1186/s41232-020-00131-w.
 4. Conti P, Caraffa A, Tetè G, Gallenga CE, Ross R, Kritas SK, Frydas I, Younes A, Di Emidio P, Ronconi G. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(5):1629-1632. doi: 10.23812/20-2EDIT.
 5. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, Ley AM, Kyu S, Howell JC, Ozturk T, Lee S, Suryadevara N, Case JB, Bugrovsky R, Chen W, Estrada J, Morrison-Porter A, Derrico A, Anam FA, Sharma M, Wu HM, Le SN, Jenks SA, Tipton CM, Staitieh B, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol.* 2020;21(12):1506-1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z.
 6. Bobrukevich D, Antonevich N, Hancharou A, Rynda E, Timokhina O, Minich YA, Golovach E, Dotsenko M, Dotsenko E. Characteristics of the immunity system in patients with pneumonia associated with COVID-19. *Nauka i innovacii* 2022;228(2):24-35. (Russian).
 7. Ball L, Silva PL, Giacobbe DR, Bassetti M, Zubieta-Calleja GR, Rocco PRM, Pelosi P. Understanding the pathophysiology of typical acute respiratory distress syndrome and severe COVID-19. *Expert Rev Respir Med.* 2022;16(4):437-446. doi: 10.1080/17476348.2022.2057300.
 8. Tonelli R, Castaniere I, Cortegiani A, Tabbi L, Fantini R, Andrisani D, Gozzi F, Moretti A, Bruzzi G, Manicardi L, Cerbone C, Nani C, Biagioni E, Cerri S, Samarelli V, Busani S, Girardis M, Marchioni A, Clini E. Inspiratory Effort and Respiratory Mechanics in Patients with Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary fibrosis: A Preliminary Matched Control Study. *Pulmonology.* 2022. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.08.004.
 9. Cavalli G, Dagna L. The right place for IL-1 inhibition in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):223-224. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00035-7.
 10. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, Balleyguier C, Besse B, Marabelle A, Netzer F, Merad M, Robert C, Barlesi F, Gachot B, Stoclin A. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020;31(7):961-964. doi: 10.1016/jannonc.2020.03.300.
 11. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y, Peng C, Yuan M, Huang J, Wang Z, Yu J, Gao X, Wang D, Yu X, Li L, Zhang J, Wu X, Li B, Xu Y, Chen W, Peng Y, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9490-9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
 12. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, Sarkis E, Solis J, Zheng H, Scott N, Cathcart AL, Hebner CM, Sager J, Mogalian E, Tipple C, Peppercorn A, Alexander E, Pang PS, Free A, Brinson C, Aldinger M, Shapiro AE. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934.
 13. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell.* 2018;22(6):824-833. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004.
 14. Kyurkchiev D, Bochev I, Ivanova-Todorova E, Mourdjeva M, Oreshkova T, Belemzova K, Kyurkchiev S. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2014;6(5):552-70. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.552.
 15. DelaRosa O, Dalemans W, Lombardo E. Mesenchymal stem cells as therapeutic agents of inflammatory and autoimmune diseases. *Curr Opin Biotechnol.* 2012;23(6):978-83. doi: 10.1016/j.copbio.2012.05.005.
 16. Khatri M, Richardson LA, Meulia T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):17. doi: 10.1186/s13287-018-0774-8.
 17. Loy H, Kuok DIT, Hui KPY, Choi MHL, Yuen W, Nicholls JM, Peiris JSM, Chan MCW. Therapeutic Implications of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells in Attenuating Influenza A(H5N1) Virus-Associated Acute Lung Injury. *J Infect Dis.* 2019;219(2):186-196. doi: 10.1093/infdis/jiy478.
 18. Li Y, Xu J, Shi W, Chen C, Shao Y, Zhu L, Lu W, Han X. Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):159. doi: 10.1186/s13287-016-0395-z.
 19. Widholz B, Tsitlakidis S, Reible B, Moghaddam A, Westhauser F. Pooling of Patient-Derived Mesenchymal Stromal Cells Reduces Inter-Individual Confounder-Associated Variation without Negative Impact on Cell Viability, Proliferation and Osteogenic Differentiation. *Cells.* 2019;8(6):633. doi: 10.3390/cells8060633.
 20. Kuçi Z, Bönig H, Kreyenberg H, Bunos M, Jauch A, Janssen JW, Škifić M, Michel K, Eising B, Lucchini G,

- Bakhtiar S, Greil J, Lang P, Basu O, von Luetlichau I, Schulz A, Sykora KW, Jarisch A, Soerensen J, Salzmann-Manrique E, Seifried E, Klingebiel T, Bader P, Kuçi S. Mesenchymal stromal cells from pooled mononuclear cells of multiple bone marrow donors as rescue therapy in pediatric severe steroid-refractory graft-versus-host disease: a multicenter survey. *Haematologica*. 2016;101(8):985-94. doi: 10.3324/haematol.2015.140368.
21. Hejretová L, Čedíková M, Dolejšová M, Vlas T, Jindra P, Lysák D, Holubová M. Comparison of the immunomodulatory effect of single MSC batches versus pooled MSC products. *Cell Tissue Bank*. 2020;21(1):119-129. doi: 10.1007/s10561-019-09805-3.
22. Antonevich NG, Kvacheva ZB, Goncharov AE, Chekan VL, Sidorenko IV, Petrova LG. Metod nakopleniya biomassy stvolovyh i progenitornyh kletok obonjatelnogo epiteliya cheloveka v usloviyah kultury. In: Zharko VI, et al., editors. *Dostizheniya medicinskoj nauki. Recenziruemyj nauchno-prakticheskij ezhegodnik*. Iss. 18. Minsk; 2013. p. 57-58. (Russian).
23. Antonevich NH, Hancharou AY, Chekan VL. Immunosuppressive properties of human olfactory epithelium-derived ectomesenchymal stem cells in culture. *Healthcare*. 2014;(10);14-19. edn: STXWWP. (Russian).
24. Antonevich NH, Hancharou AY, Chekan VL, Sidorenko IV, Kvacheva ZB. Immunophenotype of human olfactory mucosa-derived mesenchymal stem cells. *Proceedings of the national academy of sciences of Belarus. Medicine series*. 2015;(1);42-49. edn: TKOSBH. (Russian).
25. Rynda AH, Hancharou AY, Chyzh KA, Antonevich NG, Rabcava TY, Minich YaS, Mantsivoda VE. Immunological efficiency of the pooled mesenchymal stem cells of the olfactory lining of the nasal cavity for systemic lupus erythematosus treatment. *Proceedings of the national academy of sciences of Belarus. Medicine series*. 2022;19(1);7-18. doi: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-7-18. edn: MUNQSD. (Russian).

CLINICAL EFFICACY OF THE APPLICATION OF POOLED MESENCHYMAL STEM CELLS OF THE OLFACTORY LINING FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA COMPLICATED BY ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

A. Ye. Hancharou¹, S. E. Aliakseichyk², A. H. Rynda¹, N. G. Antonevich¹, Yu. Yu. Pankratova²

¹Institute of Biophysics and Cell Engineering of NAS of Belarus, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Background. The difficulty in diagnosing COVID-19 is associated with the heterogeneity of clinical manifestations, and treatment is difficult because the course of the disease varies from asymptomatic to severe viral pneumonia, with a cytokine storm and development of acute respiratory distress syndrome (ARDS). Certain hopes in the treatment of COVID-19 and ARDS are currently pinned on the use of mesenchymal stem cells (MSCs), due to their ability to influence the immune system and activate the regeneration of damaged tissues.

The aim of the study was to improve the clinical efficacy of existing methods of treating patients with severe community-acquired pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome using cell therapy with pooled MSCs.

Material and methods. The subjects of the study were patients with COVID-19-associated pneumonia (U07.1 according to ICD-10), severe course, acute respiratory syndrome (U04) (study group (n=14) and comparison group (n=18)). Clinical and laboratory studies were carried out by routine methods using commercial test systems.

Results. Good tolerability and safety of the method of treatment of patients with severe COVID-19 complicated by ARDS using pooled MSCs were shown. 57% of patients who received pooled MSCs did not need to be transferred to mechanical ventilation in the next 7 days. In the study group, 43% of patients survived (6 out of 14), which was significantly higher than in the control group (5.6%, 1 out of 18) ($z=2.07$; $p=0.038$). A correlation was found between lactate dehydrogenase (LDH) levels and the outcome of a severe form of coronavirus infection, and criteria were established for selecting patients for cell therapy based on the level of LDH increase by no more than 1.85 times. Administration of pooled MSCs at LDH level higher than 519.8 U/l was ineffective.

Key words: stem cells, COVID-19, pooled mesenchymal stem cells, cell therapy, flow cytometry

For citation: Hancharou AY, Aliakseichyk SE, Rynda AH, Antonevich NG, Pankratova YY. Clinical efficiency of the application of pooled mesenchymal stem cells of the olfactory layer for the treatment of patients with severe community-acquired pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(5):466-476. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-5-466-476>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения отдельного проекта научных исследований НАН Беларуси «Разработать метод лечения пациентов с тяжелыми внебольничными пневмониями, осложненными острым респираторным дистресс-синдромом, с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе пулированных аллогенных мезенхимальных стволовых клеток».

Financing. The study was carried out as part of a separate research project of the National Academy of Sciences of Belarus «Develop a method for treating patients with severe community-acquired pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome using a biomedical cell product based on pooled allogeneic mesenchymal stem cells».

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Клинические испытания проводились с информированного согласия пациентов.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee. Clinical trials were conducted with the informed consent of the patients.

Об авторах / About the authors

*Гончаров Андрей Евгеньевич / Hancharou Andrei, e-mail: andrei.hancharou@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4869-9864

Алексейчик Сергей Евгеньевич / Aliakseichyk Sergey, e-mail: aliakseichykse@gmail.com

Рында Елена Геннадьевна / Rynda Alena, e-mail: alenarynda@gmail.com, ORCID: 0009-0001-2218-2349

Антоневич Наталья Георгиевна / Antonevich Natalia, e-mail: antonevich.n@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9535-7157

Панкратова Юлия Юрьевна / Pankratova Yulia, e-mail: yuliapankratova15@gmail.com

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 22.05.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 28.09.2023



Воронко, Е. В. Общая психодиагностика : пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 05 "Медико-психологическое дело" : рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию / Е. В. Воронко, Т. И. Спасюк, Ю. Л. Кузмицкая ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра психологии и педагогики. – Гродно : ГрГМУ, 2023. – 302 с. : табл. – ISBN 978-985-595-787-5.

В учебном пособии «Общая психодиагностика» рассматриваются теоретические и практические аспекты использования методик психодиагностики, описываются возможности психодиагностики психических явлений в практике работы врача-психотерапевта и психиатра. Материалы пособия составлены на основе учебной программы «Общая психодиагностика» в соответствии с образовательным стандартом высшего образования для студентов медико-психологического факультета.